



## Should we be more concerned about bovine leukemia virus?

## Devrions-nous accorder plus d'attention au virus leucémogène bovin?

I was at a meeting in Ottawa when a colleague pointed out to me that there was an exciting new study associating the bovine leukemia virus (BLV) with breast cancer in humans. This is of both veterinary and general interest.

Enzootic bovine leukosis was first recognized in cattle almost 150 years ago but the causative agent, BLV, was not isolated until 1969. Today, BLV is a worldwide concern and, in Canada and the United States, it is considered to cost the dairy industry hundreds of millions of dollars each year. In Canada, 78% of 315 dairy herds from 7 provinces had antibodies to BLV in a 2015 study (1), and it is estimated that 84% of dairy herds in the United States are infected (2). Less than 5% of infected cattle develop clinical disease but subclinically infected animals have the virus in milk, blood, saliva, and nasal secretions. Economic losses are due to reduced production, limitations on exports, deaths, and sequelae to immune dysfunction.

The idea that BLV might infect and cause disease in humans is not new. In the 1970s several studies investigated whether exposure to food products from cattle might result in infection of humans. No antibodies to BLV were detected in human serum samples in these studies and scientists concluded that there was no evidence that BLV was capable of infecting humans. In 2003, however, Gertrude Buehring and coworkers at the School of Public Health, University of California, Berkeley, re-examined the issue, using immunological techniques that were about 100-fold more sensitive than those used in the 1970s (3). They found that 39% of 257 human serum samples tested had antibodies against the BLV p24 capsid antigen. They noted that these findings indicated exposure to BLV antigen and not necessarily infection with BLV. In 2014, these researchers examined 219 human breast tissue samples for the presence of BLV DNA and showed that 44% were positive (4). They also demonstrated that the viral DNA was confined to the secretory mammary epithelial cells and that 6% were positive for BLV p24 capsid protein. These observations are consistent with the notion that the virus may be replicating in some humans.

This brings us to the most recent publication by the same group. In September 2015, Guehring and colleagues reported

J'assistais à une réunion à Ottawa lorsqu'un collègue m'a signalé qu'il y avait une nouvelle étude excitante associant le virus leucémogène bovin (VLB) et le cancer du sein chez les humains. Cette question intéresse la médecine vétérinaire et représente un sujet d'intérêt général.

La leucose bovine enzootique a d'abord été reconnue chez le bétail il y a 150 ans, mais ce n'est qu'en 1969 que l'agent causatif, le VLB, a été isolé. De nos jours, le VLB représente une préoccupation à l'échelle mondiale et, au Canada et aux États-Unis, on considère qu'il coûte chaque année des centaines de millions de dollars à l'industrie laitière. Au Canada, 78 % des 315 troupeaux laitiers dans sept provinces présentaient des anticorps pour le VLB dans une étude réalisée en 2015 (1) et on estime que 84 % des troupeaux laitiers aux États-Unis sont infectés (2). Moins de 5 % du bétail infecté développe une maladie clinique, mais chez les animaux ayant une infection subclinique, le virus est présent dans le lait, le sang, la salive et les sécrétions nasales. Par ailleurs, des pertes économiques sont attribuables à une production réduite, à des restrictions à l'importation, à des décès et à des séquelles d'un trouble immunitaire.

L'idée que le VLB pourrait infecter les humains et causer de la maladie n'est pas nouvelle. Dans les années 1970, plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer si l'exposition aux produits alimentaires du bétail pourrait causer l'infection chez les humains. Aucun anticorps du VLB n'a été détecté dans les échantillons de sérum humain dans ces études et les scientifiques ont conclu qu'il n'y avait aucune preuve que le VLB pouvait infecter les humains. Cependant, en 2003, Gertrude Buehring et ses collègues de l'École de santé publique de l'Université de la Californie à Berkeley ont réexaminé la question à l'aide de techniques immunologiques qui étaient environ 100 fois plus sensibles que celles utilisées dans les années 1970 (3). Ils ont constaté que 39 % des 257 échantillons de sérum humains analysés contenaient des anticorps contre l'antigène de la capsid p24 du BLV. Ils ont signalé que ces résultats indiquaient l'exposition à l'antigène du VLB, non pas nécessairement l'infection par le VLB. En 2014, ces chercheurs ont examiné 219 échantillons de tissus mammaires

---

Use of this article is limited to a single copy for personal study. Anyone interested in obtaining reprints should contact the CVMA office ([hbroughton@cvma-acmv.org](mailto:hbroughton@cvma-acmv.org)) for additional copies or permission to use this material elsewhere.

L'usage du présent article se limite à un seul exemplaire pour étude personnelle. Les personnes intéressées à se procurer des réimpressions devraient communiquer avec le bureau de l'ACMV ([hbroughton@cvma-acmv.org](mailto:hbroughton@cvma-acmv.org)) pour obtenir des exemplaires additionnels ou la permission d'utiliser cet article ailleurs.

the results of a case-control study on association of BLV with healthy and cancerous breast tissue (5). They examined 239 archived formalin-fixed paraffin-embedded breast tissue samples for the presence of BLV DNA in mammary epithelial cells. The 239 samples came from 114 women diagnosed with breast cancer, 21 with premalignant changes in breast tissue, and 104 women with neither malignant nor premalignant cells. The researchers determined that BLV DNA was present in 59% of breast tissues from women with breast cancer, from 38% of women with premalignant breast changes, and from 29% of normal control samples. The authors argue that the finding of BLV DNA in almost a third of breast tissues from normal women is not surprising since it may take 20 to 30 years from initiation of carcinogenic events to clinically detectable tumor and that the life cycle of deltaretroviruses is consistent with the findings.

There is no information on how humans become infected with BLV. Transmission from cattle through raw milk and inadequately cooked beef, and from infected humans are considered to be potential routes. The Berkeley researchers point to the need for others to conduct similar studies and for investigations into whether viral infection precedes development of breast cancer.

It is not clear whether this is a good news or a bad news story. If subsequent studies show that BLV does cause breast cancer in humans this will have significant repercussions for the cattle

humains pour détecter la présence de l'ADN du BLV et ils ont montré que 44 % étaient positifs (4). Ils ont aussi démontré que l'ADN viral était confiné aux cellules épithéliales mammaires et que 6 % étaient positives pour la protéine de capside p24 du BLV. Ces observations sont conformes à la notion que le virus pourrait se répliquer chez certains humains.

Cela nous amène à la plus récente publication par le même groupe. En septembre 2015, Guehring et ses collègues ont publié les résultats d'une étude cas témoins sur l'association du BLV avec des tissus sains et cancéreux (5). Ils ont examiné 239 échantillons de tissus mammaires fixés au formol et inclus en paraffine archivés pour détecter la présence de l'ADN du VLB dans les cellules épithéliales mammaires. Les 239 échantillons provenaient de 114 femmes chez qui le cancer du sein avait été diagnostiqué, de 21 femmes avec des changements prémalins du tissu mammaire et de 104 femmes qui n'avaient pas de cellules malignes ou prémalines. Les chercheurs ont déterminé que l'ADN du VLB était présent dans 59 % des tissus mammaires des femmes atteintes du cancer, de 38 % des femmes avec des changements prémalins du sein et de 29 % des échantillons témoins normaux. Les auteurs font valoir que la détection de l'ADN du VLB dans près du tiers des tissus mammaires de femmes normales n'est pas surprenante vu qu'il peut falloir de 20 à 30 ans entre le début des événements cancérogènes et une tumeur cliniquement détectable et que le cycle de vie des deltarétrovirus est conforme aux résultats.

Il n'existe pas de données sur la façon dont les humains deviennent infectés par le VLB. Le lait cru, le bœuf mal cuit et les humains infectés sont considérés comme des modes de transmission potentiels. Les chercheurs de Berkeley signalent que des études semblables devraient être menées par d'autres et que l'on doit faire des enquêtes afin de déterminer si l'infection virale précède le développement du cancer du sein.

industry. Perhaps attempts should be made to eradicate the infection from cattle now, rather than wait for the final word. On the good side, if BLV is shown to be a cause of some breast cancers, it would likely be possible to screen for infection with BLV and to possibly prevent some breast cancers through elimination of BLV by therapy or vaccination.

## References

1. Nekouei O, VanLeeuwen J, Sanchez J, Kelton D, Tiwari A, Keefe G. Herd-level risk factors for infection with bovine leukemia virus in Canadian dairy herds. *Prev Vet Med* 2015;119:105–113.
2. US Department of Agriculture Animal and Plant Health Services, Veterinary Services, Center for Epidemiology and Animal Health. Info sheet: bovine leukosis virus (BLV) on U.S. dairy operations, 2007. Available from: [http://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07\\_is\\_BLV.pdf](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_is_BLV.pdf) Last accessed November 11, 2015.
3. Buehring GC, Philpott SM, Choi KY. Humans have antibodies reactive with Bovine leukemia virus. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:1105–1113.
4. Buehring GC, Shen HM, Jensen HM, Choi KY, Sun D, Nuovo G. Bovine leukemia virus DNA in human breast tissue. *Emerg Infect Dis* 2014;20:772–782.
5. Buehring GC, Shen HM, Jensen HM, Jin DL, Hudes M, Block G. Exposure to Bovine Leukemia Virus Is Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0134304. doi: 10.1371/journal.pone.0134304. ■

*Carlton Gyles*

On ne sait pas encore si cela représente de bonnes ou de mauvaises nouvelles. Si des études subséquentes montrent que le VLB cause le cancer du sein chez les humains, cela aura des repercussions importantes pour l'industrie du bétail. On pourrait tenter dès maintenant d'éradiquer l'infection du bétail plutôt que d'attendre le verdict. Du côté positif, si l'on démontre que le VLB cause certains cancers du sein, il serait probablement possible d'effectuer un dépistage pour l'infection par le VLB et de prévenir éventuellement certains cancers du sein par l'élimination du VLB à l'aide d'une thérapie ou d'un vaccin.

## Renvois

1. NEKOU EI, O., J. VANLEEUWEN, J. SANCHEZ, D. KELTON, A. TIWARI et G. KEEFE. «Herd-level risk factors for infection with bovine leukemia virus in Canadian dairy herds», *Prev Vet Med*, 2015, vol. 119, p. 105–113.
2. US DEPARTMENT OF AGRICULTURE ANIMAL AND PLANT HEALTH SERVICES, VETERINARY SERVICES, CENTER FOR EPIDEMIOLOGY AND ANIMAL HEALTH. *Info sheet: bovine leukosis virus (BLV) on U.S. dairy operations*, 2007. Disponible au : [http://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07\\_is\\_BLV.pdf](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_is_BLV.pdf) Dernière consultation le 11 novembre 2015.
3. BUEHRING, G.C., S.M. PHILPOTT et K.Y. CHOI. «Humans have antibodies reactive with Bovine leukemia virus», *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2003, vol. 19, p. 1105–1113.
4. BUEHRING, G.C., H.M. SHEN, H.M. JENSEN, K.Y. CHOI et G. NUOVO. «Bovine leukemia virus DNA in human breast tissue», *Emerg Infect Dis*, 2014, vol. 20, p. 772–782.
5. BUEHRING, G.C., H.M. SHEN, H.M. JENSEN, D.L. JIN, M. HUDES et G. BLOCK. «Exposure to Bovine Leukemia Virus Is Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study», *PLoS One*, 2015, vol. 10, n° 9, :e0134304. doi: 10.1371/journal.pone.0134304. ■

*Carlton Gyles*